

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

PTE/CZ 005/000010

CZ05/00010

REC'D	07 FEB 2005
WIPO	PCT

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že

Zentiva, a. s., Praha, CZ

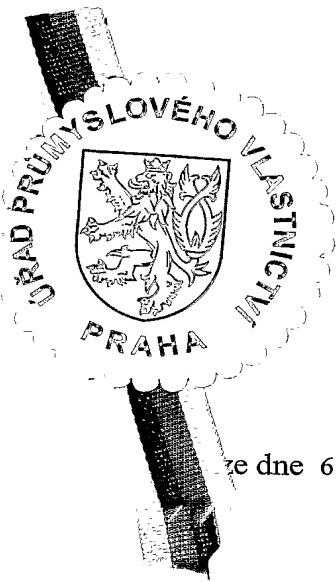
podal(i) dne 5.2.2004

přihlášku vynálezu značky spisu **PV 2004-197**

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.



Za předsedu: Ing. Jan Mrva



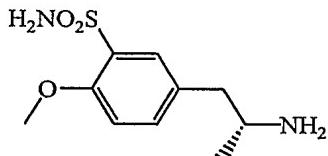
ze dne 6.1.2005



Způsob výroby (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzensulfonamidu

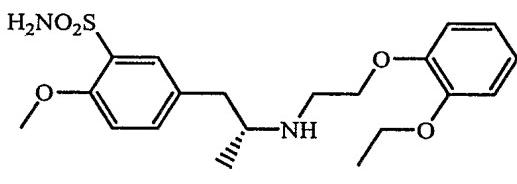
Oblast techniky

Vynález se týká nového postupu přípravy (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzensulfonamidu vzorce I



I

který je důležitým meziproduktem pro výrobu léčiva (R)-(-)-5-[2-[2-(2-ethoxyfenoxy)ethylamino]propyl]-2-methoxybenzensulfonamidu s mezinárodním nechráněným názvem tamsulosin vzorce II



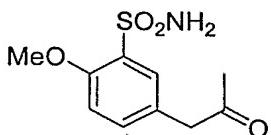
II

Dosavadní stav techniky

Látka II je známa jako selektivní blokátor α_{1C} receptorů, což umožňuje její použití při léčbě problémů zadržování moči v souvislosti se zbytnělou prostatou, aniž by byl přitom ovlivněn krevní tlak. Tato schopnost ji odlišuje od řady ostatních blokátorů α_1 receptorů, které nepůsobí selektivně, a tudíž vykazují vedlejší účinky ve formě hypotenze spojené s různými nepříjemnými stavům pacienta (například EP 710 486).

Směs (R) a (S) enantiomerů 5-[2-[2-(2-ethoxyfenoxy)ethylamino]propyl]-2-methoxybenzensulfonamidu (dále racemický tamsulosin) byla popsána v patentu EP 34 432.

Postup přípravy skupiny v patentu nárokovaných derivátů sulfamoyl-fenylethylaminu spočíval v reduktivní aminaci (nebo aminaci a následující redukcí) ketonů typu III



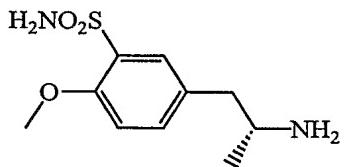
III

Skupina popsaných látek v patentu EP 34 432 byla charakteristická schopností blokovat α adrenergní receptory, z čehož vyplývala možnost použití pro léčbu řady chorob, zejména hypertenze, městnavého selhání srdce nebo potíží spojených s močovým traktem.

Později se ukázalo, že výše uvedená látka II, speciálně (R)-enantiomer, vykazuje selektivní účinek při léčbě problémů spojených se zbytnělou prostatou, aniž by působil na krevní tlak nebo srdeční činnost. (Honda K. a Nakagawa C: Alpha -1- adrenoreceptor antagonist effect of optical isomers YM-12617 in rabbit lower urinary tract and prostate- J. Pharm Exp. Ther. 239, 512, (1986)).

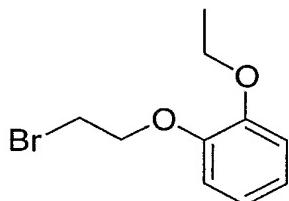
To vedlo ke snaze o efektivní syntéze opticky aktivní látky II.

V rakouském patentu AT 397960 je syntéza (R)-tamsulosinu (II) řešena reakcí opticky aktivního aminu vzorce I



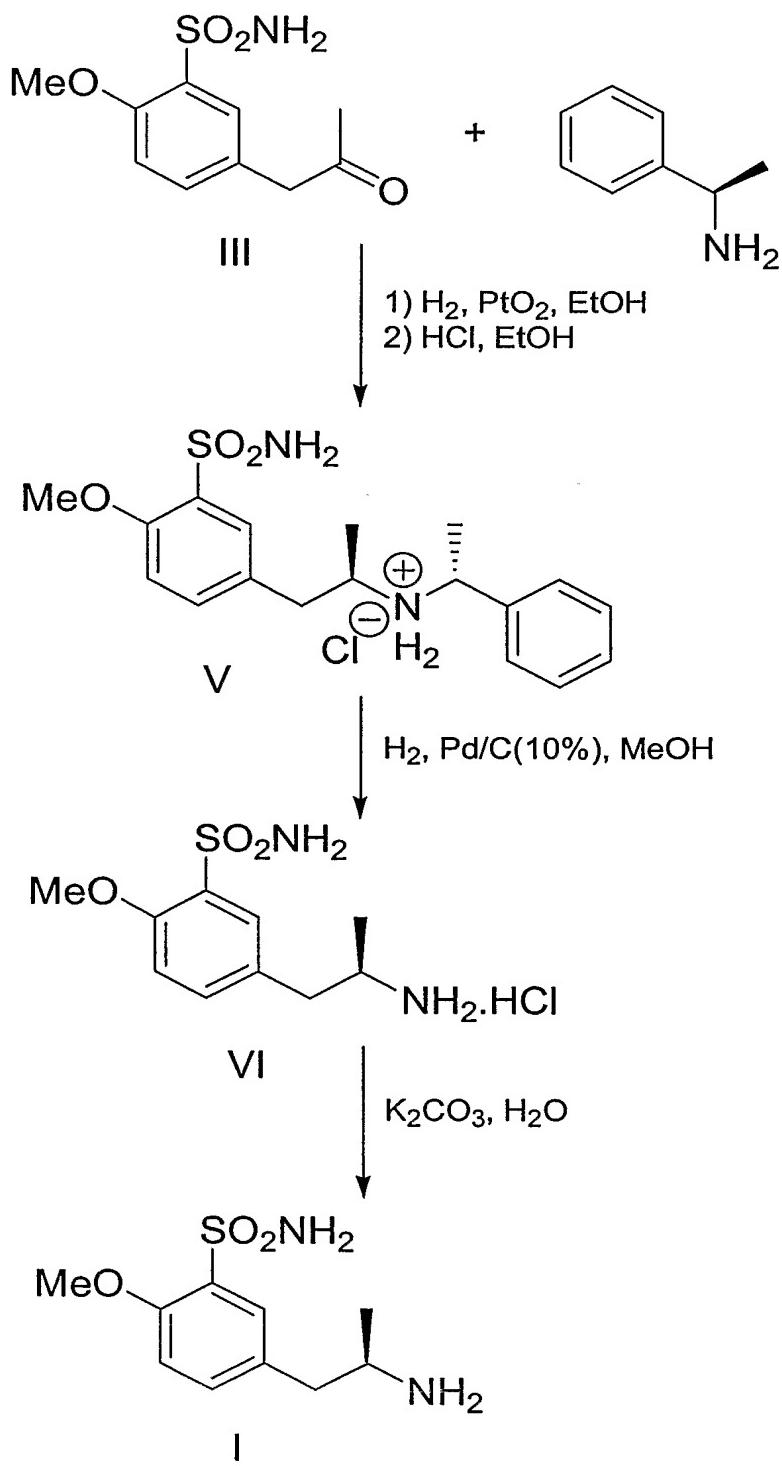
I

s bromovaným etherem vzorce IV



Syntéza se ukázala velmi výhodná, pokud byl vstupující amin I připraven postupem podle patentu EP 257785, respektive divisního EP 380144.

Patenty popisují cestu naznačenou v následujícím schématu:



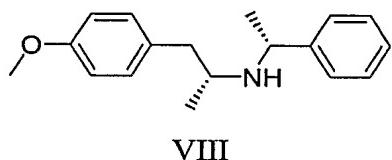
Reakcí ketonu III s (R)- α -methylbenzylaminem v reduktivním prostředí za katalýzy PtO₂ vzniká optický aktivní (R,R)-diastereoisomer V s vysokou optickou čistotou (okolo 92 %). Tento meziprodukt je dále překrystalován k dosažení vysoké optické čistoty a hydrogenolysou převeden na opticky aktivní (R)-hydrochlorid VI. Ten je účinkem báze převeden na vlastní (R)-amin vzorce I.

Reprodukci tohoto postupu se však ukázalo, že výtěžek R aminu I se pohybuje mezi 10 až 15 % a výsledného tamsulosinu II dokonce pouze okolo 4 až 5 % teorie. Výtěžek posledního stupně syntézy, to je příprava látky II z látky I, byl výrazně zlepšen podle patentu CZ 291802. Problémem však zůstává velmi nízký výtěžek důležitého meziproduktu I.

Nyní se však byl překvapivě nalezen takový postup, jímž lze dosáhnout více než dvojnásobného výtěžku.

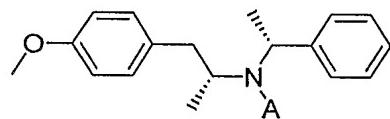
Podstata vynálezu

Výchozí surovinou pro přípravu aminu vzorce I je methylbenzylketon (VII), ze kterého se reduktivní aminací získá N-[(1R)-2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-[(1R)-1-fenylethyl]amin hydrochlorid vzorce VIII



Hydrogenace probíhá za normálního tlaku asi 12 hodin s přídavkem katalyzátoru v množství 0,6 g / 1 mol methylbenzylketonu, což je asi 60 % spotřeby podle patentu EP 257787. Vzhledem k tomu, že náklady na katalyzátor činí značnou část surovinových nákladů, jedná se o významnou úsporu. Odpadá také mnohonásobné čištění v acetonu a směsi voda – aceton, většinou postačuje čištění v acetonu opakovat 1 až 3x. Snížení nároků na optickou čistotu z limitu 0,2 % na povolený obsah až 0,4 % R,S-enantiomera nemá vliv na vysokou optickou čistotu konečného produktu vzorce II. Výtěžky reakce jsou okolo 50 %.

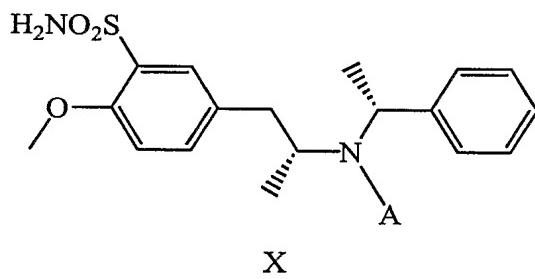
Zavedením ochranné skupiny A, kde A může být acyl se 2 až 8 uhlíky jako např. acetyl, propionyl, hexanoyl nebo benzoyl, reakcí s bezvodou kyselinou, halogenidem nebo anhydridem příslušné kyseliny, se získá amid vzorce IX



IX.

Po N-acetylace acetanhydridem se tak získá N-[(1R)-2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-[(1R)-1-fenylethyl]acetamid. Reakce probíhá 4 až 6 hodin při teplotě 60 až 70 °C ve vysokých výtěžcích okolo 100 %.

Amid vzorce IX se poté chlorsulfonuje a vzniklý sulfochlorid se převede na sulfonamid. Reakce s kyselinou chlorsulfonovou probíhá výhodně v dichlormethanu za chlazení na -30 až +30 °C a je výhodné, když se reakční směs rozkládá nalitím do směsi ledu a 25% vodného roztoku amoniaku. Vzniká tak rovnou N-[(1R)-2-[3-(aminosulfonyl)-4-methoxyfenyl]-1-methylethyl]-N-[(1R)-1-fenylethyl]acetamid vzorce X



Odpadá tak izolace jednoho meziproduktu a použití dalšího rozpouštědla (tetrahydrofuran) v syntéze. Reakce má překvapivě vysoké výtěžky až 96 %.

Hydrogenací na paladiu v kyselině octové s přídavkem zředěné kyseliny chlorovodíkové při teplotě 80 až 85 °C a tlaku 2 MPa dochází k odštěpení ethylbenzenu za vzniku N-[(1R)-2-[3-(aminosulfonyl)-4-methoxyfenyl]-1-methylethyl]acetamidu (XI). Při hydrogenaci byl použit výrazně levnější a bezpečnější katalyzátor – 3% Pd/C s 50% obsahem vody v množství 1/10 hmotnosti vstupní látky vzorce X. Výtěžky reakce se blíží 100 %.

Refluxem v 5% vodném roztoku HCl dojde k deacetylací meziproduktu (XI), přídavkem uhličitanu se vyloučí (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzensulfonamid vzorce I, který se rekristaluje z vody. Výtěžky reakce jsou po krystalizaci okolo 80 %.

Příklady provedení vynálezu

V experimentální části jsou všechna ^1H -NMR data měřena na přístroji BRUKER 250-DPX (250,13 a 62,9MHz), δ v ppm; J v Hz).

Příklad 1

Příprava N-[(1R)-2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-[(1R)-1-fenylethyl]aminu hydrochloridu VIII

Do 2l baňky se naváží 4-methoxybenzylmethylketon (VII, 43,2 g), R(+)-methylbenzylamin (32,0 g), katalyzátor PtO₂ (0,16 g) a přidá se metanol (1000 ml). Hydrogenuje se do zastavení reakce, cca 12 hod při 60 °C.

Po ukončení reakce se odfiltruje katalyzátor. Filtrát se odparí a k žlutému oleji (69,47 g) se přidá 300 ml etanolu, vznikne žlutý roztok. Za chlazení na vodní lázni se během 30 min přikape 50 ml HCl/EtOH; roztok postupně zčervená. Reakční směs se míchá 1 h při laboratorní teplotě. Vyloučené krystaly se odsají a promyjí 50 ml etanolu. Vyloučené krystaly získané ve 2 podílech se refluxují v 500 ml acetonu 1 h. Po ochlazení se suspenze míchá 2 h za chlazení vodou, vyloučené krystaly se odsají a promyjí 50 ml acetonu.

Výtěžek 48,18 g (59,9 %). Je třeba analyzovat na GC chemickou a optickou čistotu a obsah R,S-diastereoisomeru musí být pod 0,4 %. Při vyšším obsahu se znova opakuje čištění v acetonu.

^1H NMR: δ 1,41(d, J=6,5, 3H, CH₂CH(CH₃)); 1,95(d, J=6,8, 3H, PhCH(CH₃)); 2,81(dd, J=10,0, J=12,9, 1H, CH₂); 3,00(bm, 1H, CH₂CH(CH₃)); 3,37(dd, J=4,3, J=13,0, 1H, CH₂); 3,76(s, 3H, CH₃O); 4,37(bm, 1H, PhCH(CH₃)); 6,78(m, 2H, CH_{arom}); 6,93(m, 2H, CH_{arom});

7,45(m, 3H, CH_{arom}); 7,69(m, 2H, CH_{arom}); 9,80(b, NH, HCl); 10,26(b, NH, HCl). (CD₃OD, 30 °C)

Příklad 2

Příprava N-[(1R)-2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-[(1R)-1-fenylethyl]acetamidu IX

Do 11 baňky se naváží meziprodukt VIII (48 g), přilije se ethylacetát (450 ml) a do vzniklé suspenze se kape za míchání a mírného chlazení vodou na lab.t. 10% hmot. vodný roztok NaOH (120 ml). Nerozpuštěné krystaly pomalu přechází do žlutého roztoku a reakční směs se míchá 0,5 h při lab.t. Oddělí se organická fáze, vodná fáze se vytřepe 1x100 ml ethylacetátu a spojené organické podíly se odpaří.

K odparku báze se přidá acetanhydrid (200 ml) a při teplotě 60 až 70 °C se míchá 4 až 6 h pod zpětným chladičem s chlorkalciovým uzávěrem. Kontrola TLC na přítomnost výchozí látky a po zreagování se reakční směs odpaří. K odparku se pomalu za míchání a chlazení vodou přikapává nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml). Reakční směs se vytřepe ethylacetátem (200 ml), oddělí se organická fáze a vodná vrstva se vytřepe 1x100 ml ethylacetátu. Spojené organické podíly se vytřepou 1x50 ml solankou a odpaří se. Výtěžek 53,1 g (~100 %).

¹H NMR: δ 1,27(d, J=6,2, 3H, CH₂CH(CH₃)); 1,59(d, J=7,0, 3H, PhCH(CH₃)); 1,82(b, 1H, CH₂); 2,28(s, 3H, COCH₃); 2,31(bm, 1H, CH₂); 3,13(bm, 1H, CH₂CH(CH₃)); 3,72(s, 3H, CH₃O); 5,08(m, 1H, PhCH(CH₃)); 6,42(m, 2H, CH_{arom}); 6,63(m, 2H, CH_{arom}); 7,38(m, 5H, CH_{arom}). (CDCl₃, 30 °C)

Příklad 3

Příprava N-[(1R)-2-[3-(aminosulfonyl)-4-methoxyfenyl]-1-methylethyl]-N-[(1R)-1-fenylethyl]acetamidu X.

K odparku meziproduktu IX (25,39 g) se přidá dichlormetan (50 ml), rozmíchá se a vychladí na teplotu -5 až -10 °C. Za chlazení se přikape pomalu chlorsulfonová kyselina (55 ml), tak aby teplota reakční směsi maximálně vystoupila na +5 °C. Přidáváno 45 min a pak se reakční směs míchá 1 h při teplotě 0 až 10 °C. Reakční směs se pomalu nalije za míchání a chlazení do vychlazené směsi 25% vodného roztoku amoniaku (210 ml) a ledu (210 g). Po ukončení

rozkladu se přidá ethylacetát (420 ml), reakční směs se míchá 5 min, až dojde k rozpuštění vyloučených krystalů a nechá se stát při lab.t. minimálně 8 h. Po doreagování se oddělí organický podíl, vodná vrstva se protřepe 1x210 ml ethylacetátu. Spojené organické podíly se odpaří. Výtěžek 28,82 g (90,6 %).

¹H NMR: δ 1,26(d, J=6,5, 3H, CH₂CH(CH₃)); 1,58(d, J=6,9, 3H, PhCH(CH₃)); 1,80(b, 1H, CH₂); 2,30(s, 3H, COCH₃); 2,32(bm, 1H, CH₂); 3,13(bm, 1H, CH₂CH(CH₃)); 3,93(s, 3H, CH₃O); 5,11(bm, 1H, PhCH(CH₃)); 6,77(m, 2H, CH_{arom}); 7,02(bs, 1H, CH_{arom}); 7,37(m, 5H, CH_{arom}). (CDCl₃, 30 °C)

Příklad 4

Příprava N-{(1R)-2-[3-(aminosulfonyl)-4-methoxyfenyl]-1-methylethyl}acetamidu XI.

Meziprodukt X (3 g) se rozpustí v kyselině octové (160 ml), přidá se zředěná HCl 1:1 (10 ml) a 3% Pd/C s 50% obsahem vody (0,3 g). Hydrogenace probíhá 10 až 15 hodin při teplotě 80 až 85 °C a tlaku 2 MPa. Po ukončení hydrogenace se roztok se zfiltruje a odpaří. Výtěžek 2,55 g (~100 %)

¹H NMR: δ 1,10(d, J=6,6, 3H, CH(CH₃)); 1,87(s, 3H, COCH₃); 2,71(d, J=6,9, 2H, CH₂); 3,30(b, NH₂); 3,95(s, 3H, CH₃O); 4,05(m, 1H, CH(CH₃)); 7,11(d, J=8,5, CH_{arom}); 7,40(dd, J=8,6, J=2,4, 1H, CH_{arom}); 7,68(d, J=2,2, 1H, CH_{arom}); 7,96(bd, NH). (CD₃OD, 30 °C) .

Příklad 5

Příprava (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzensulfonamidu I

Meziprodukt VII (10,5 g) se vaří v 5% HCl (250 ml) pod zpětným chladičem 16 až 18 h. Průběh reakce se kontroluje TLC na přítomnost výchozí látky. Po doreagování se reakční směs zahustí asi na 1/3 objemu, pak se pomalu přikape za míchání nasycený roztok uhličitanu sodného (50 ml). Po přidání se kontroluje pH~10 a reakce se míchá 0,5 h, pak se nechá krystalovat při teplotě 0 °C. Vyloučené krystaly se odsají a filtrát se zahustí na ½ objemu a nechá se krystalovat při teplotě 0 °C. Oba dva podíly (4 g + 8 g) bílých až nahnědlých krystalů se spojí a překrystalují z vody. Výtěžek 7,52 g (80 %).

¹H NMR: δ 0,99(d, J=6,2, 3H, CH₃); 2,54(dd, J=13,6 J=6,8, 1H, CH₂); 2,59 (dd, J=13,6; J= 6,7; 1H, CH₂); 3,00(sex, J=6,4; 1H, CH); 3,53(bs, NH₂); 3,92(s, 3H, CH₃O); 7,16(d, J=8,4;

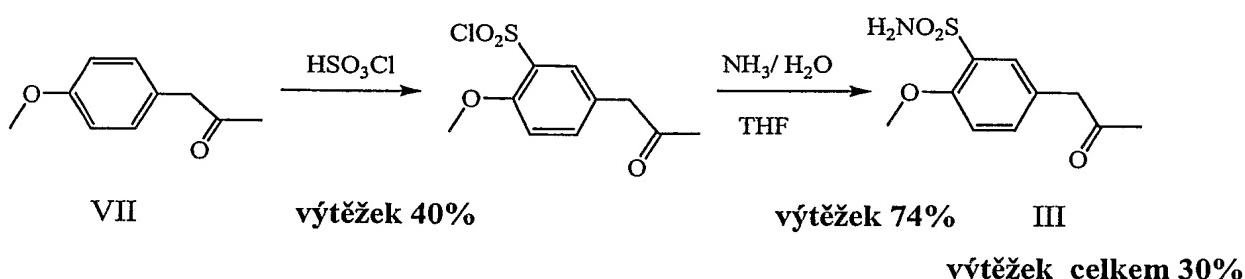
1H, CH_{arom}); 7,41(dd, J=8,4; J= 2,2; 1H, CH_{arom}); 7,59(d, J=2,2; 1H, CH_{arom}). (CD₃SOCD₃, 30 °C)

Příklad 6 - srovnávací

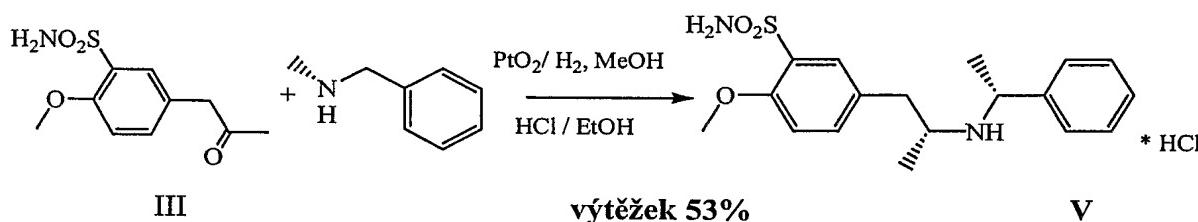
Postup výroby tamsulosinu (II) podle známého stavu techniky ve srovnání s postupem se zahrnutými kroky podle vynálezu

1. Postup podle známého stavu techniky

1.1. Chlorsulfonace ve 2 stupních podle US 4.731.478 (1988)

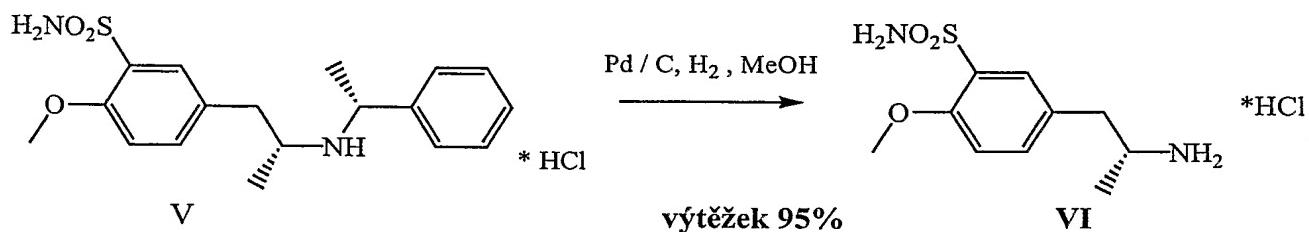


1.2. Hydrogenace na platině podle EP 0 257 787 (1987)



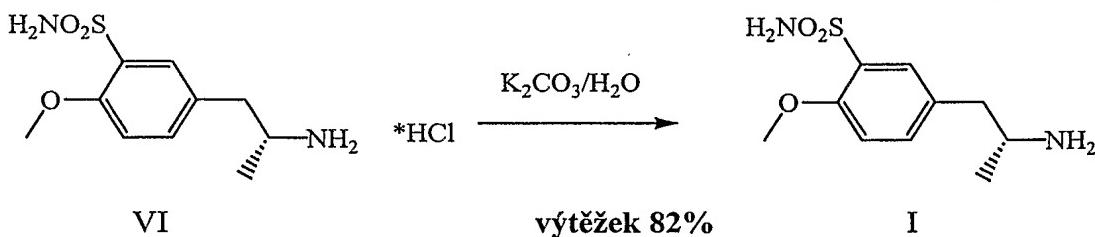
Katalyzátor se používá v množství 1 g/1 mol ketonu, hydrogenace probíhá v methanolu za normálního tlaku 20 hodin. Pro vyčištění na požadovanou optickou čistotu (pod 0,2 %) se látka 4x čistí v acetonu a 3x ve směsi voda a aceton.

1.3. Hydrogenace na paladiu podle EP 0 257 787

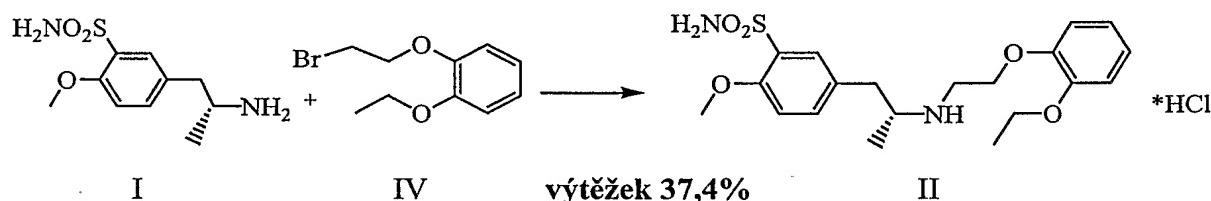


Hydrogenace v methanolu za normálního tlaku, katalyzátorem je 10% paladium na uhlí v množství 10% váhy vstupní suroviny, doba reakce není uvedena.

1.4. Převedení na bázi



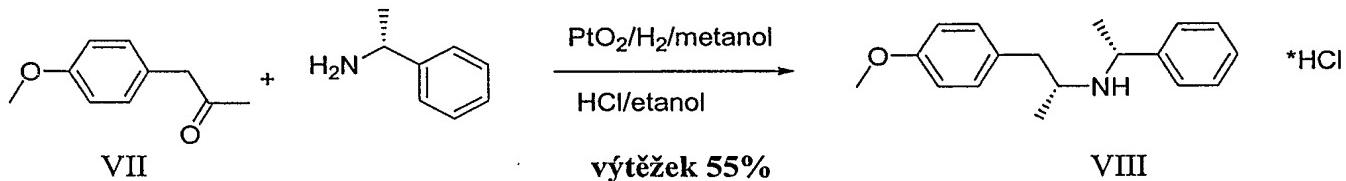
1.5. Tamsulosin



Reflux v etanolu 16 hodin, použit dvojnásobek aminu, čištění chromatograficky, výtěžek je uveden na surovou bázi, výtěžek hydrochloridu není uveden.

2. Nová syntéza podle vynálezu

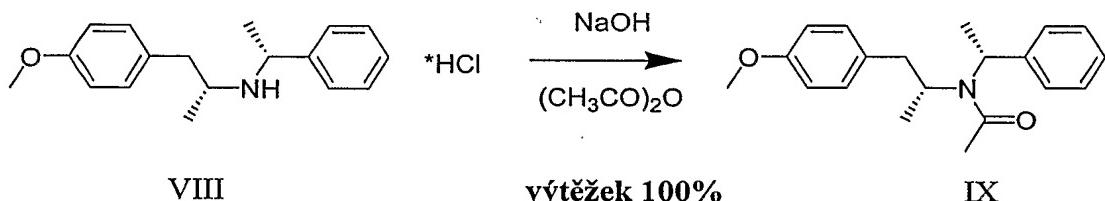
2.1. Hydrogenace na platině



Do autoklávu se předloží 23,1g (0,141 mol) 4-methoxybenzylmethylketonu VII, R(+)-methylbenzylamin 17,2g (0,142 mol), katalyzátor PtO₂ (0,05 g) a přidá se metanol (450 ml). Hydrogenuje se 12 hodin za normálního tlaku při teplotě 60 až 62 °C. Po zpracování reakční směsi s ethanolickým roztokem HCl se získá meziprodukt VIII, který se čistí povařením v acetonu. Výtěžek 24,62 g (57 %).

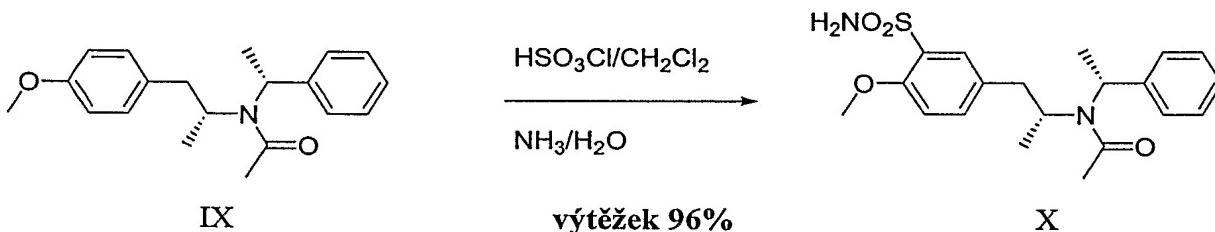
Hydrogenace probíhá za normálního tlaku asi 12 h, katalyzátor se používá v množství 0,6 g / 1 mol ketonu. Čištění v acetonu se opakuje 1 až 3x na požadovanou optickou čistotu, jejíž limit byl stanoven na obsah maximálně 0,4 % nežádoucího diastereoisoméru.

2.2. Příprava acetyllderivátu



Meziprodukt VII 6377 g (20,85 mol) se převede na bázi 10% vodným roztokem NaOH (15,9 l), vytřepe se do ethylacetátu, odpaří se rozpouštědlo a odpadek se zahřívá v acetanhydridu (26,57 l) při teplotě 65 až 70 °C po dobu 6 hodin. Po odpaření bylo získáno 6693 g (~ 100 %) meziproduktu IX.

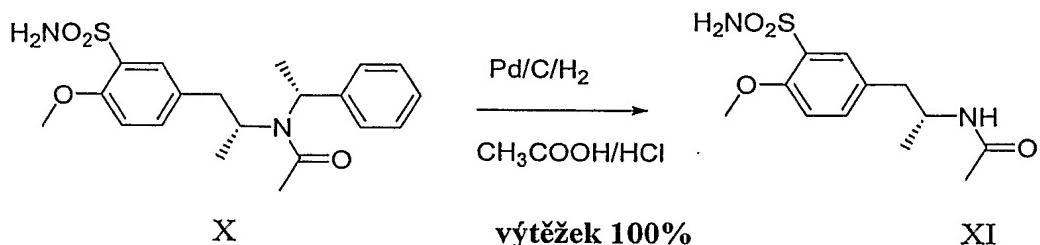
2.3. Chlorsulfonace



Odparek IX z předchozího stupně 6690 g (~20,85 mol) se rozmíchá v dichlormethanu (13,17 l) a při teplotě -5 až +2 °C se přikape chlorsulfonová kyselina (13,75 l). Po 1 hodině se reakční směs rozloží ve směsi led (65,5 kg) a 25% vodný roztok amoniaku (65,5 l). Produkt X se vytřepe do ethylacetátu a po odpaření je výtěžek 8068 g (96,2 %) intermediátu X.

U chlorsulfonace se výhodně neizoluje vznikající sulfochlorid, rovnou se převádí na sulfonamid X rozkladem reakční směsi ve vodném roztoku amoniaku. Při tomto způsobu provedení reakce odpadá tetrahydrofuran jako další rozpouštědlo v syntéze. Výtěžek je neobvykle vysoký pro tento typ reakcí.

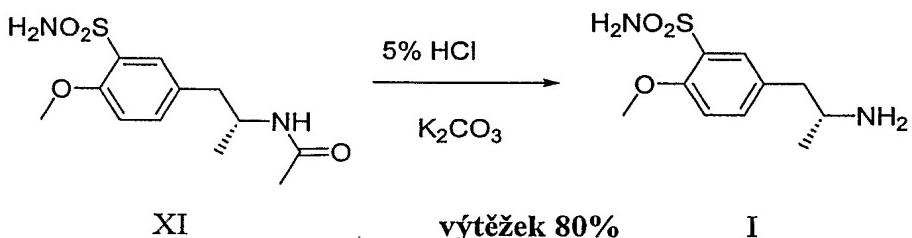
2.4. Hydrogenace na paladiu



V autoklávu se hydrogenuje 24,62 g (0,063 mol) intermediátu X s katalyzátorem 3% Pd/C s 50% obsahem vody (2,5 g) v kyselině octové (160 ml) s přídavkem zředěné kyseliny chlorovodíkové (1:1; 19 ml) při teplotě 80 až 85°C a tlaku 2 MPa po dobu 12 hodin. Po zpracování reakční směsi je výtěžek 22,13 g (~100 %) meziproduktu XI.

Hydrogenace probíhá při teplotě 80 až 85°C a tlaku 2 MPa 15 hodin v kyselině octové s přídavkem zředěné kyseliny chlorovodíkové. Katalyzátorem v množství 1/10 hmotnosti vstupní suroviny X je 3% Pd/C s 50% obsahem vody, který je výrazně levnější a bezpečnější než 10% Pd/C, které velmi snadno hoří. Výtěžky jsou prakticky 100%.

2.5. Deacetylace (podle US 4,731,478, 1988)



Meziprodukt XI (28,2 g; 0,063 mol) se refluxuje 18 hodin v 5% vodné HCl (660 ml), po zahuštění se přídavkem nasyceného roztoku uhličitanu draselného (140 ml) vyloučí produkt I ve 2 podílech (10,4 g + 37,3 g). Po překrystalování z vody byl výtěžek 17,1 g (80 %).

2.6. Tamsulosin



K 208 g (0,85 mol) intermediátu I se přidá 220 g (0,88 mol) meziproduktu IV a 84 g (0,79 mol) uhličitanu sodného a N,N-dimethylformamid (1500 ml). Reakční směs se míchá 5 hodin při teplotě 70 °C. K reakční směsi se přidá voda a produkt II se vytřepe do ethylacetátu. Odparek se rozmíchá v etanolu a po odsátí je výtěžek 173,9 g (50 %) surové báze II. Postup podle CZ 291802. Výtěžek je pro srovnání také převeden na surovou bázi. Reakce probíhá 5 h při teplotě 60 až 70 °C a produkt se nečistí náročnou sloupcovou chromatografií.

3. Závěr

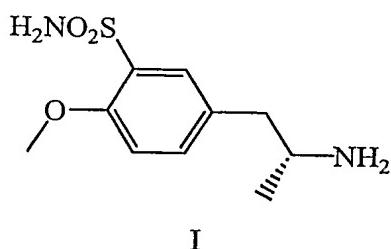
Při porovnání celkových výtěžků se vychází z 4-methoxyfenylacetonu VII, i když v EP 257787 je popsána příprava až z meziproduktu III.

A/ výtěžek (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzensulfonamu I bez závěrečné kondenzace na tamsulosin II, tj. reakce 1.1. až 1.4., je 12,38 % a u našeho postupu - reakce 2.1. až 2.5. - je 38,40 %, tedy trojnásobně vyšší výtěžek.

B/ Pokud budeme srovnávat i poslední stupeň na surovou bázi, pak je celkový výtěžek syntézy tamsulosinu podle patentu EP 257787 4,63 % proti našim 19,20 %, což je čtyřikrát lepší výtěžnost.

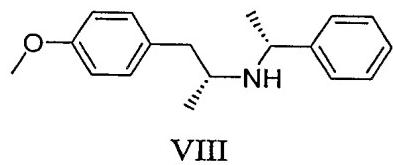
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzensulfonamidu vzorce I

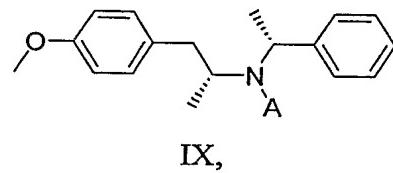


vyznačující se tím, že

- a. se na N-[(1R)-2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-[(1R)-1-fenylethyl]amin vzorce VIII

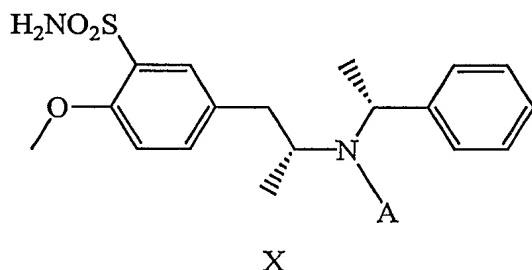


zavede ochranná skupina za vzniku amidu vzorce IX



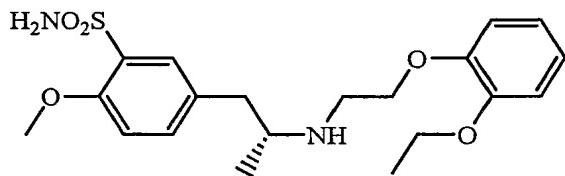
kde A může být acyl se 2 až 8 uhlíky,

- b. načež se amid vzorce IX chlorsulfonuje a vzniklý sulfochlorid se převeze na sulfonamid vzorce X



kde A má výše uvedený význam,

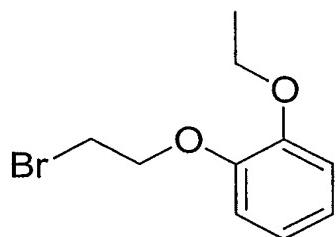
- c. a sulfonamid vzorce X se hydrogenuje za vzniku sloučeniny vzorce I.
- 2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se jako ochranná skupina A použije acyl, s výhodou acetyl.
- 3. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že se jako acetylační činidlo použije acetanhydrid při teplotě 50 až 100 °C.
- 4. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se po chlorsulfonaci vzniklý sulfochlorid neisoluje a přímo se převádí amoniakem na sulfonamid.
- 5. Způsob podle nároku 4, vyznačující se tím, že chlorsulfonace probíhá v methylenchloridu při teplotě –30 až +30 °C.
- 6. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se hydrogenace provádí za katalýzy paladia.
- 7. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že se jako katalyzátor použije 3% Pd/C s 50% obsahem vody při tlaku 1 až 5 MPa a teplotě 50 až 100 °C.
- 8. Způsob výroby (R)-(-)-5-[2-[2-(2-ethoxyfenoxy)ethylamino]propyl]-2-methoxybenzensulfonamidu vzorce II



II

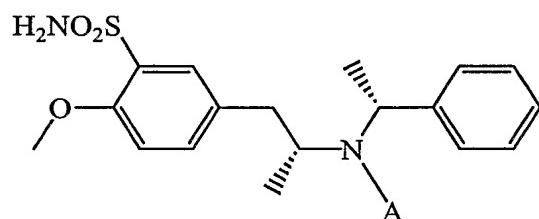
vyznačující se tím, že se pro syntézu použije meziprodukt vzorce I vyrobený podle kteréhokoliv z předchozích nároků.

9. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že se meziprodukt vzorce I nechá reagovat s látkou vzorce IV



IV

10. Sulfonamid vzorce X



X

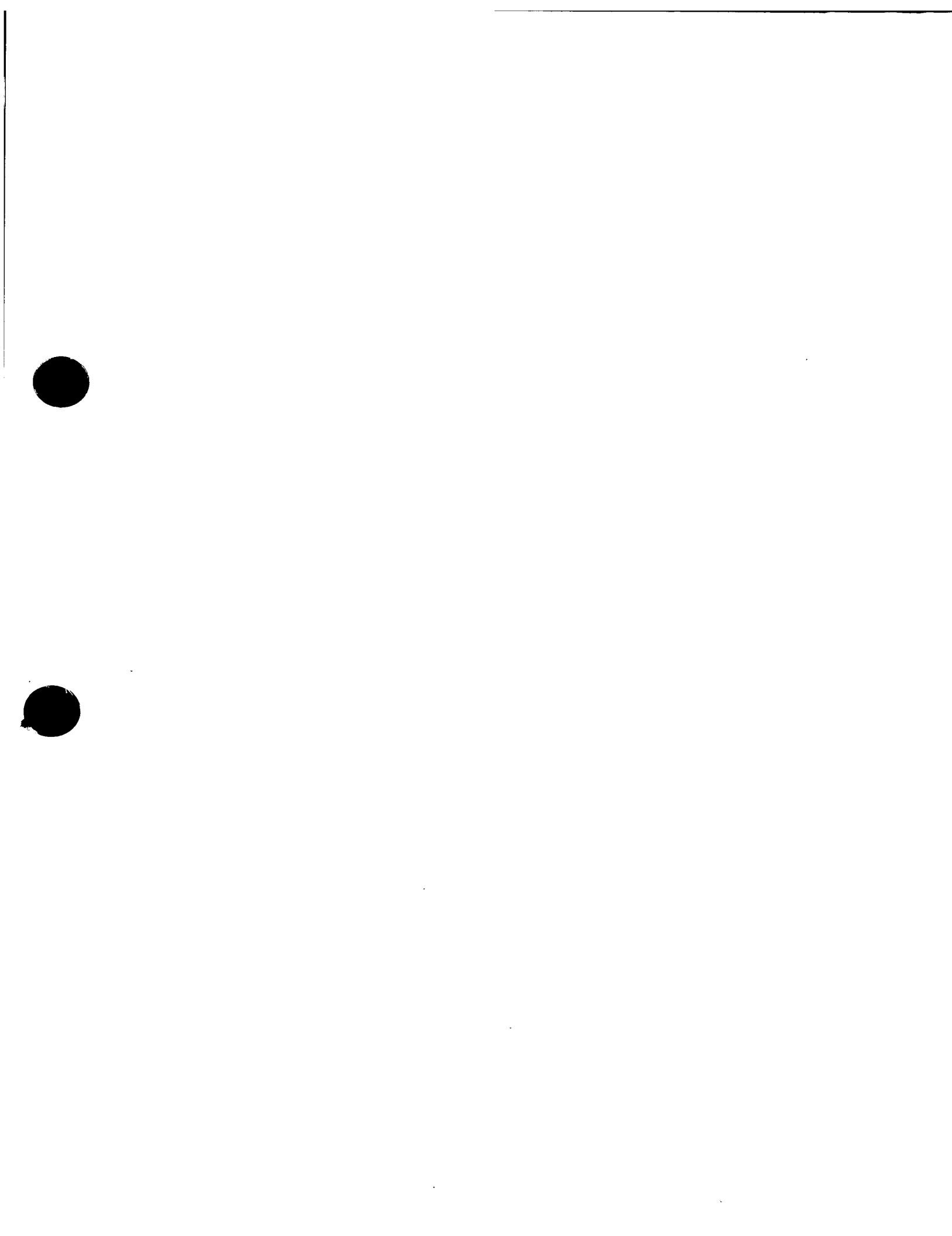
kde A má význam uvedený v nároku 1.

11. Sulfonamid podle nároku 10, kde A je acetyl.

Anotace

Název vynálezu: Způsob výroby (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzensulfonamidu

Způsob výroby (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzensulfonamidu vzorce I a jeho použití pro výrobu tamsulosinu. Na N-[(1R)-2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-N-[(1R)-1-fenylethyl)]amin se zavede ochranná skupina a vzniklý amid vzorce IX se chlorsulfonuje a vzniklý sulfochlorid se převeze na sulfonamid vzorce X, z něhož se hydrogenací získá sloučenina vzorce I.



**CZECH REPUBLIC
INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE**

certifies herewith that
Zentiva, a.s., Praha, CZ

filed on February 5, 2004

an application of the invention – file No. **PV 2004-197**

and that the enclosed annexes are identical
with the originally filed annexes of this application.

Signature - illegible

On behalf of the president: Ing. Jan Mrva

(Round seal:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE
PRAGUE

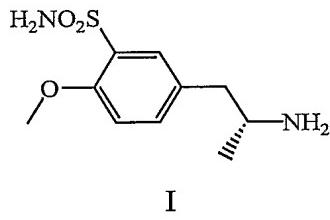
(Round stamp:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

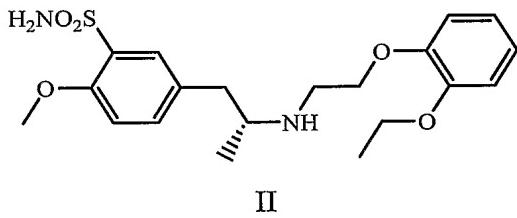
A method of preparation of (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzenesulfonamide

Technical Field

The invention concerns an improved method of preparation of (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzenesulfonamide of formula I



which is an important intermediate product for the preparation of medical product (R)-(-)-5-[2-[2-(2-ethoxyphenoxy)ethylamino]propyl]-2-methoxybenzenesulfonamide known under the international non-proprietary name tamsulosin of formula II

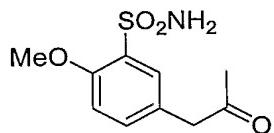


Background Art

Substance II is known as a selective blocker of α_{1C} receptors, which allows for its use for treating problems with retention of urine in connection with hyperplastic prostate without influencing blood pressure. This property differentiates the substance from a number of other blockers of α_1 receptors that do not act selectively and, therefore, exhibit side effects in the form of hypotension connected with various unpleasant conditions of the patient (for example EP 710 486).

A mixture of the (R) and (S) enantiomers of 5-[2-[2-(2-ethoxyphenoxy)ethylamino]propyl]-2-methoxybenzenesulfonamide (thereinafter racemic tamsulosin) was described in patent

EP 34 432. The method of preparation of the group of sulfamoyl-phenylethylamine derivatives claimed in the patent consisted in reductive amination (or amination with subsequent reduction) of ketones of type III



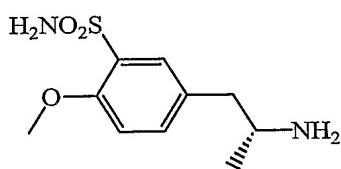
III

The group of substances described in patent EP 34 432 was characterized by the property to block α adrenergic receptors, which makes them suitable agents for treatment of a number of diseases, especially hypertension, congestive heart failure or problems connected with urinary tract.

Later, it turned out that the above mentioned substance II, especially the (R)-enantiomer, exhibits selective effect during treatment of problems connected with hyperplastic prostate without influencing blood pressure or heart action (Honda K. and Nakagawa C: Alpha -1-adrenoreceptor antagonist effect of optical isomers YM-12617 in rabbit lower urinary tract and prostate- J. Pharm Exp. Ther. 239, 512, (1986)).

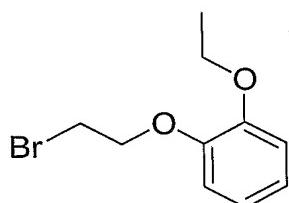
This led to attempts at effective synthesis of optically active substance II.

In the Austrian patent AT 397960, the synthesis of (R)-tamsulosin (II) is solved by reaction of optically active amine of formula I



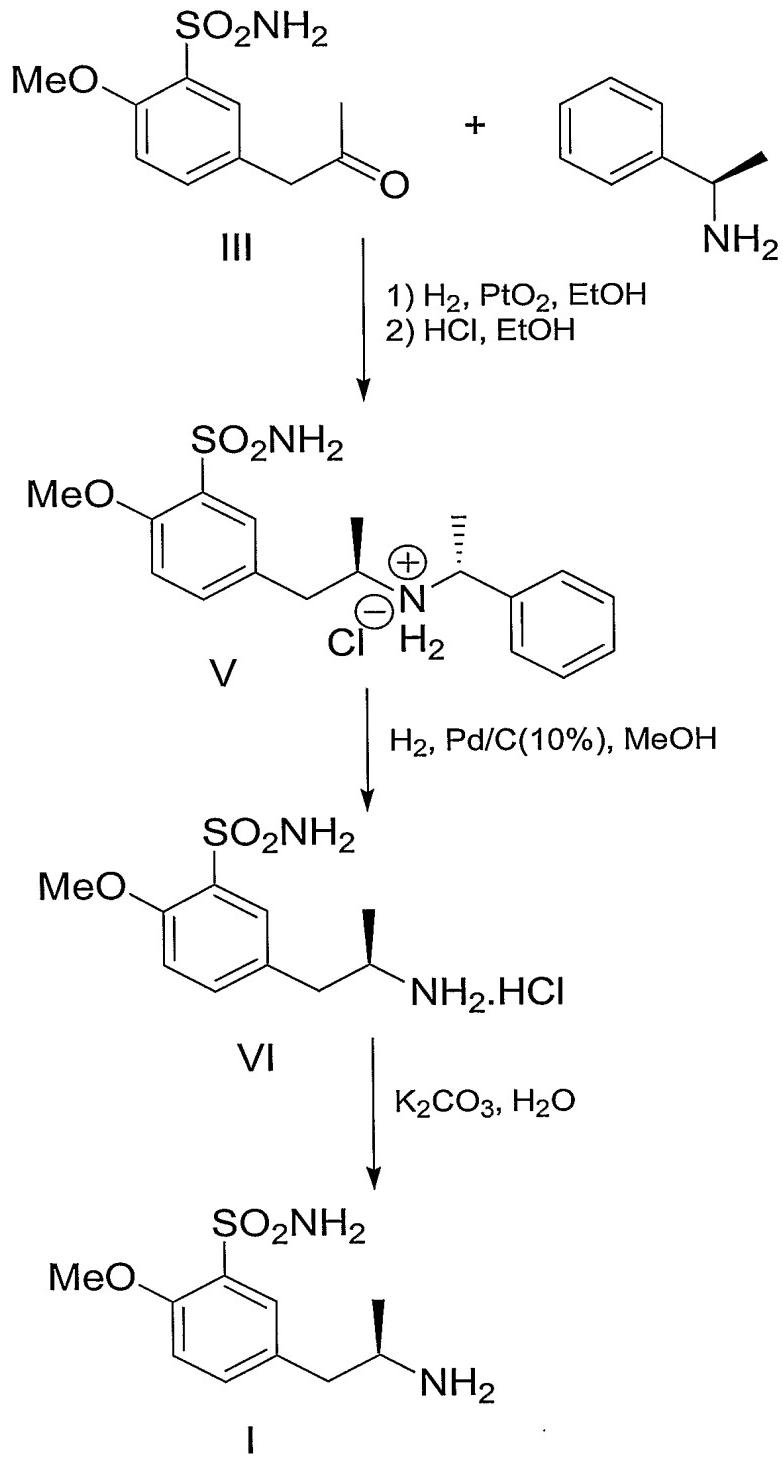
I

with brominated ether of formula IV



The synthesis turned out to be very advantageous if the starting amine I was prepared according to the method described in patent EP 257785, or divisional EP 380144.

The patents describe the path indicated in the following scheme:



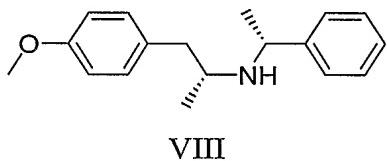
Reaction of ketone III with (R)- α -methylbenzylamine in a reductive environment under catalysis of PtO₂ results in optically active (R,R)-diastereoisomer V with high optical purity (around 92 %). This intermediate product is further re-crystallized to obtain high optical purity and converted, by hydrogenolysis, to optically active (R)-hydrochloride VI. The latter is converted to the (R)-amine of formula I itself by action of a base.

However, a reproduction of this procedure has shown that the yield of R amine I ranges between 10 and 15 % and that of resulting tamsulosin II even only about 4 to 5 % of the theory. The yield of the last stage of the synthesis, i.e. preparation of the substance II from the substance I, was significantly improved according to patent CZ 291802. However, there is still the problem of very low yield of the important intermediate I.

However, surprisingly, such a method has now been found out that can produce even higher than twofold yield.

Disclosure of Invention

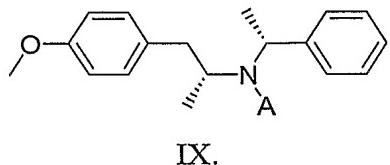
The starting substance for preparation of the amine of formula I is methylbenzylketone (VII), from which N-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-[(1R)-1-phenylethyl]amine hydrochloride of formula VIII is obtained via reductive amination



Hydrogenation takes place under normal pressure for about 12 hours with addition of a catalyst in the amount of 0.6 g/1 mol methylbenzylketone, which is about 60 % of the consumption according to patent EP 257787. Considering that the cost of catalyst makes a significant part of raw-material costs, it is a sizable saving. Also avoided is multiple purifying in acetone and the water-acetone mixture; in most cases, it is sufficient to repeat purifying in acetone only 1 to 3 times. Decreasing the requirements for optical purity from the limit of

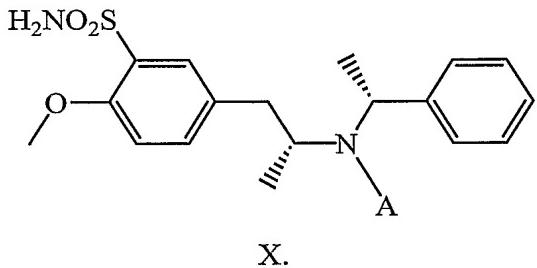
0.2 % to the tolerable content of 0.4 % of the R,S-enantiomer does not have any impact on high optical purity of the final product of formula II. The yields of the reaction are about 50 %.

Introduction of the protective group A, wherein A can be an acyl having 2 to 8 carbons, such as for example acetyl, propionyl, hexanoyl or benzoyl, by reaction with anhydrous acid, halide or anhydride of the respective acid, leads to the amide of formula IX



After N-acetylation with acetanhydride, N-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-[(1R)-1-phenylethyl]acetamide is thus obtained. The reaction runs for 4 to 6 hours at a temperature of 60 to 70 °C in high yields about 100 %.

The amide of formula IX is then chlorosulfonated and the resulting sulfochloride is converted to a sulfonamide. The reaction with chlorosulfonic acid proceeds preferably in dichloromethane with cooling to -30 to +30 °C and it is advantageous if the reaction mixture is decomposed by pouring into a mixture of ice and 25% aqueous solution of ammonia. This procedure yields directly N-[(1R)-2-[3-(aminosulfonyl)-4-methoxyphenyl]-1-methylethyl]-N-[(1R)-1-phenylethyl]acetamide of formula X



Isolation of one intermediate is thus avoided, as well as using another solvent (tetrahydrofuran) in the synthesis. The reaction has surprisingly high yields of up to 96 %.

Hydrogenation on palladium in acetic acid with addition of diluted hydrochloric acid at a temperature of 80 to 85 °C and the pressure of 2 MPa results in splitting off ethylbenzene, yielding N-<{(1R)-2-[3-(aminosulfonyl)-4-methoxyphenyl]-1-methylethyl}acetamide (XI). A significantly cheaper and safer catalyst – 3% Pd/C with a 50% water content was used in the hydrogenation in an amount of 1/10 of the weight of the entering substance of formula X. The yields of the reaction come close to 100 %.

Refluxing in a 5% aqueous solution of HCl results in deacetylation of the intermediate (XI), addition of a carbonate precipitates (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzenesulfonamide of formula I, which is re-crystallized from water. The reaction yields after crystallization are about 80 %.

Examples

In the experimental part, all the $^1\text{H-NMR}$ data are measured using the instrument BRUKER 250-DPX (250.13 and 62.9 MHz), δ in ppm; J in Hz).

Example 1

Preparation of N-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-[(1R)-1-phenylethyl]amine hydrochloride VIII

4-Methoxybenzylmethylketone (VII, 43.2 g), R(+)-methylbenzylamine (32.0 g) and catalyst PtO₂ (0.16 g) are weighed into a 2-l flask and methanol (1000 ml) is added. Hydrogenation is carried out until the reaction stops, for ca 12 hours at 60 °C.

After the reaction is complete, the catalyst is filtered off. The filtrate is evaporated and 300 ml of ethanol are added to the yellow oil (69.47 g); a yellow solution is formed. During cooling in a water bath 50 ml of HCl/EtOH is added dropwise within 30 min; the solution gradually turns red. The reaction mixture is stirred at lab temperature for 1 hour. The precipitated crystals are sucked off and washed with 50 ml of ethanol. The precipitated crystals obtained in two fractions are refluxed in 500 ml of acetone for 1 hour. After cooling, the suspension is

stirred for 2 hours under cooling with water, the precipitated crystals are sucked off and washed with 50 ml of acetone.

The yield is 48.18 g (59.9 %). Analysis for GC chemical and optical purity is required and the content of the R,S-diastereoisomer must be bellow 0.4 %. If the content is higher purification in acetone is repeated.

¹H NMR: δ 1.41(d, J=6.5, 3H, CH₂CH(CH₃)); 1.95(d, J=6.8, 3H, PhCH(CH₃)); 2.81(dd, J=10.0, J=12.9, 1H, CH₂); 3.00(bm, 1H, CH₂CH(CH₃)); 3.37(dd, J=4.3, J=13.0, 1H, CH₂); 3.76(s, 3H, CH₃O); 4.37(bm, 1H, PhCH(CH₃)); 6.78(m, 2H, CH_{arom}); 6.93(m, 2H, CH_{arom}); 7.45(m, 3H, CH_{arom}); 7.69(m, 2H, CH_{arom}); 9.80(b, NH, HCl); 10.26(b, NH, HCl).(CD₃OD, 30 °C)

Example 2

Preparation of N-[(1R*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-[*(1R*)-1-phenylethyl]acetamide IX*

Intermediate VIII (48 g) is weighed into a 1-l flask, ethylacetate (450 ml) is added and a 10 w.-% aqueous solution of NaOH (120 ml) is added dropwise to the resulting suspension under stirring and moderate cooling with water to lab temperature. Undissolved crystals slowly turn into a yellow solution and the reaction mixture is stirred at lab temperature for 0.5 h. The organic phase is separated, the water phase is shaken out with 1x100 ml ethylacetate and the combined organic fractions are evaporated.

Acetanhydride (200 ml) is added to the evaporation residue of the base and stirring is continued under a reflux condenser with calcium-chloride tube at 60 to 70 °C for 4 to 6 hours. Presence of the starting compound is controlled by TLC and after the reaction is complete, the reaction mixture is evaporated. A saturated solution of sodium hydrogencarbonate (100 ml) is added dropwise to the evaporation residue under stirring and cooling with water. The reaction mixture is extracted with ethylacetate (200 ml), the organic phase is separated and the aqueous layer is extracted with 1x100 ml ethylacetate. The combined organic fractions are extracted with 1x50 ml of brine and evaporated. The yield is 53.1 g (~100 %).

¹H NMR: δ 1.27(d, J=6.2, 3H, CH₂CH(CH₃)); 1.59(d, J=7.0, 3H, PhCH(CH₃)); 1.82(b, 1H, CH₂); 2.28(s, 3H, COCH₃); 2.31(bm, 1H, CH₂); 3.13(bm, 1H, CH₂CH(CH₃)); 3.72(s, 3H, CH₃O); 5.08(m, 1H, PhCH(CH₃)); 6.42(m, 2H, CH_{arom}); 6.63(m, 2H, CH_{arom}); 7.38(m, 5H, CH_{arom}). (CDCl₃, 30 °C)

Example 3

Preparation of N-{(1R)-2-[3-(aminosulfonyl)-4-methoxyphenyl]-1-methylethyl}-N-[(1R)-1-phenylethyl]acetamide X.

Dichloromethane (50 ml) is added to the evaporation residue of intermediate IX (25.39 g), stirred up and cooled to -5 to -10 °C. Chlorosulfonic acid (55 ml) is slowly added dropwise under cooling, so that the temperature of the reaction mixture rises maximally to +5 °C. Addition is made for 45 min and then the reaction mixture is stirred at 0 to 10 °C for 1 hour. The reaction mixture is slowly poured, under stirring and cooling, into the cooled mixture of 25% aqueous solution of ammonia (210 ml) and ice (210 g). After decomposition is complete, ethylacetate (420 ml) is added and the reaction mixture is stirred for 5 min until the precipitated crystals dissolve and let to sit at lab temperature for max 8 hours. After the reaction is complete, the organic fraction is separated, the aqueous layer is shaken with 1x210 ml ethylacetate. The combined organic fractions are evaporated. The yield is 28.82 g (90.6 %).

¹H NMR: δ 1.26(d, J=6.5, 3H, CH₂CH(CH₃)); 1.58(d, J=6.9, 3H, PhCH(CH₃)); 1.80(b, 1H, CH₂); 2.30(s, 3H, COCH₃); 2.32(bm, 1H, CH₂); 3.13(bm, 1H, CH₂CH(CH₃)); 3.93(s, 3H, CH₃O); 5.11(bm, 1H, PhCH(CH₃)); 6.77(m, 2H, CH_{arom}); 7.02(bs, 1H, CH_{arom}); 7.37(m, 5H, CH_{arom}). (CDCl₃, 30 °C)

Example 4

Preparation of N-{(1R)-2-[3-(aminosulfonyl)-4-methoxyphenyl]-1-methylethyl}acetamide XI.

Intermediate X (3 g) is dissolved in acetic acid (160 ml), diluted HCl 1:1 (10 ml) and 3% Pd/C with 50% water content (0.3 g) are added. Hydrogenation runs at 80 to 85 °C and pressure of 2 MPa for 10 to 15 hours. After hydrogenation is complete, the solution is filtered and evaporated. The yield is 2.55 g (~100 %).

¹H NMR: δ 1.10(d, J=6.6, 3H, CH(CH₃)); 1.87(s, 3H, COCH₃); 2.71(d, J=6.9, 2H, CH₂); 3.30(b, NH₂); 3.95(s, 3H, CH₃O); 4.05(m, 1H, CH(CH₃)); 7.11(d, J=8.5, CH_{arom}); 7.40(dd, J=8.6, J=2.4, 1H, CH_{arom}); 7.68(d, J=2.2, 1H, CH_{arom}); 7.96(bd, NH). (CD₃OD, 30 °C).

Example 5

Preparation of (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzenesulfonamide I

Intermediate VII (10.5 g) is boiled in 5% HCl (250 ml) under a reflux condenser for 16 to 18 h. The course of the reaction is controlled with TLC detecting the starting substance. After the reaction is complete, the reaction mixture is concentrated to about 1/3 of its volume, then, a saturated solution of sodium carbonate (50 ml) is slowly added dropwise under stirring. After the addition, pH~10 is controlled and the reaction mixture is stirred for 0.5 hour, then let to crystallize at 0 °C. The precipitated crystals are sucked off and the filtrate is concentrated to 1/2 of its volume and let to crystallize at 0 °C. Both fractions (4 g + 8 g) of white to brownish crystals are combined and re-crystallized from water. The yield is 7.52 g (80 %).

¹H NMR: δ 0.99(d, J=6.2, 3H, CH₃); 2.54(dd, J=13.6 J=6.8, 1H, CH₂); 2.59 (dd, J=13.6; J=6.7; 1H, CH₂); 3.00(sex, J=6.4; 1H, CH); 3.53(bs, NH₂); 3.92(s, 3H, CH₃O); 7.16(d, J=8.4; 1H, CH_{arom}); 7.41(dd, J=8.4; J= 2.2; 1H, CH_{arom}); 7.59(d, J=2.2; 1H, CH_{arom}). (CD₃SOCD₃, 30 °C)

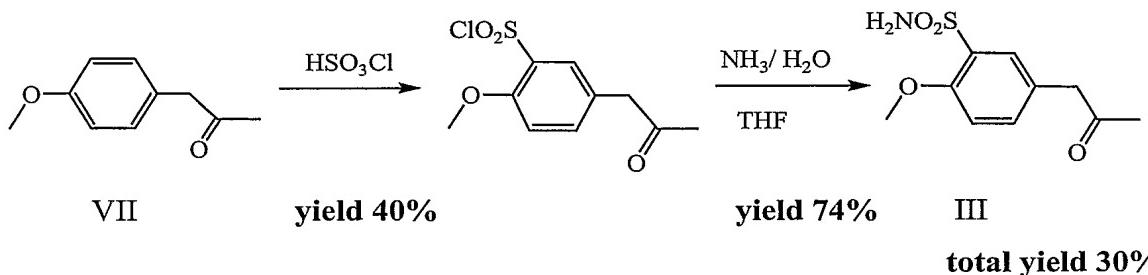
Example 6 - comparative

A method of preparation of tamsulosin (II) according to the prior art in comparison with the method with included steps according to the invention

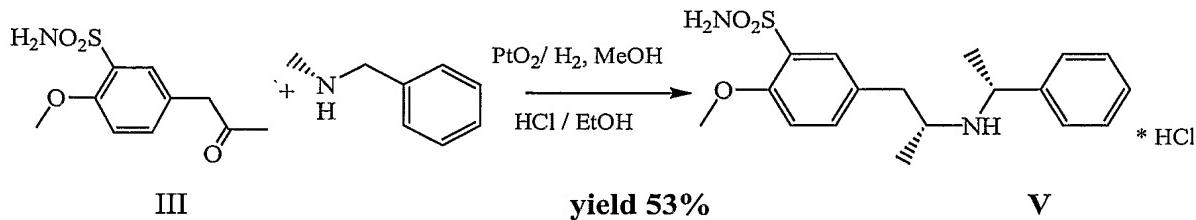
1. The method according to the prior art

1.1. Chlorosulfonation in two steps according to US 4,731,478 (1988)

1.2.

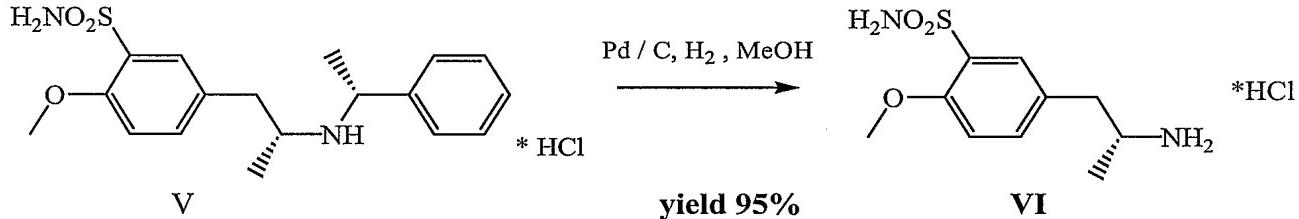


1.2. Hydrogenation on platinum according to EP 0 257 787 (1987)



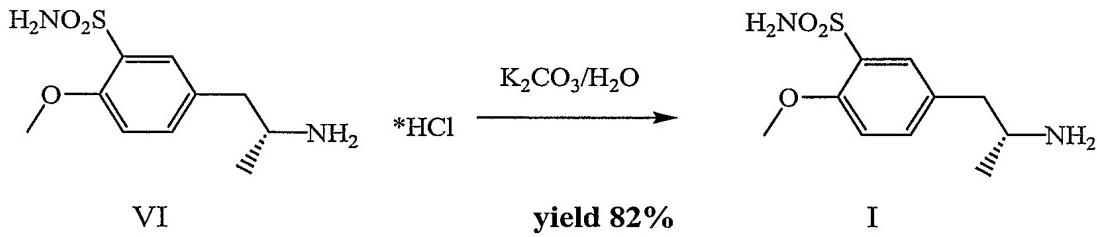
The catalyst is used in the amount of 1 g/1 mol of ketone, hydrogenation takes place in methanol under normal pressure for 20 hours. For purification to the desired optical purity (below 0.2 %), the substance is purified 4x in acetone and 3x in a mixture of water and acetone.

1.3. Hydrogenation on palladium according to EP 0 257 787

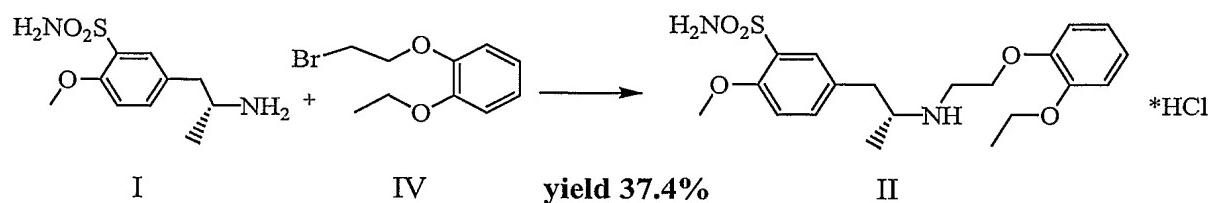


Hydrogenation in methanol under normal pressure, the catalyst is 10% palladium on carbon in the amount of 10% of the weight of the starting substance, the reaction time is not specified.

1.4. Conversion to the base



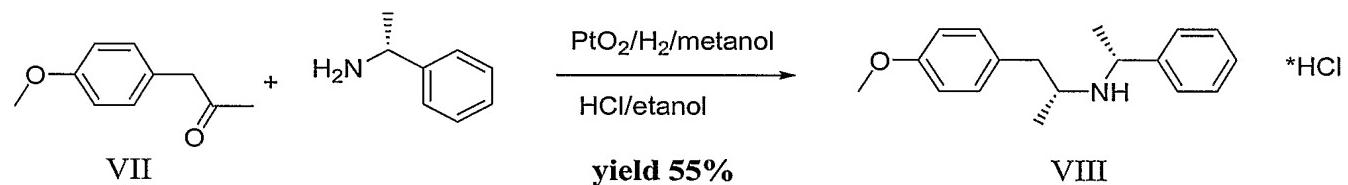
1.5. Tamsulosin



Reflux in ethanol for 16 hours, double amount of the amine used, purification by chromatography, the yield is given for the crude base, the yield of the hydrochloride is not mentioned.

2. New synthesis according to the invention

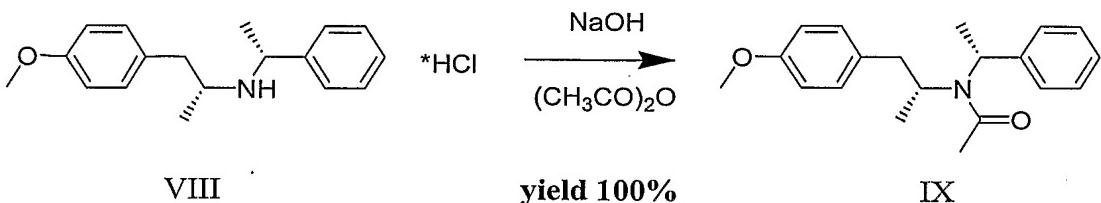
2.1. Hydrogenation on platinum



Into an autoclave are charged: 23.1 g (0.141 mol) of 4-methoxybenzylmethylketone VII, 17.2 g of R(+)-methylbenzylamine (0.142 mol), catalyst PtO₂ (0.05 g) and methanol (450 ml) is added. Hydrogenation is carried out under normal pressure at 60 to 62 °C for 12 hours. After the reaction mixture is processed with an ethanolic solution of HCl, intermediate VIII is obtained, which is purified by boiling in acetone. The yield is 24.62 g (57 %).

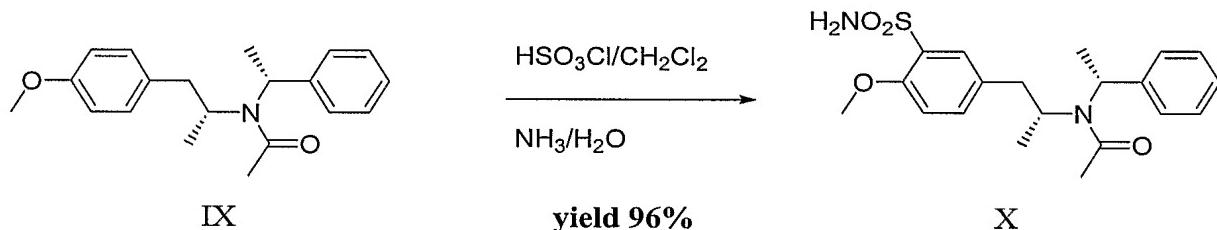
Hydrogenation takes place under normal pressure for about 12 hours, the catalyst is used in the amount of 0.6 g/ 1 mol of the ketone. Purification in acetone is repeated 1 to 3x until the desired optical purity, whose limit has been established as maximally 0.4 % of the undesired diastereoisomer.

2.2.Preparation of the acetyl derivative



Intermediate VII, 6377 g (20.85 mol), is converted to the base with 10% aqueous solution of NaOH (15.9 l), extracted with ethylacetate, the solvent is evaporated and the evaporation residue is heated in acetanhydride (26.57 l) at 65 to 70 °C for 6 hours. After evaporation, 6693 g (~ 100 %) of intermediate IX were obtained.

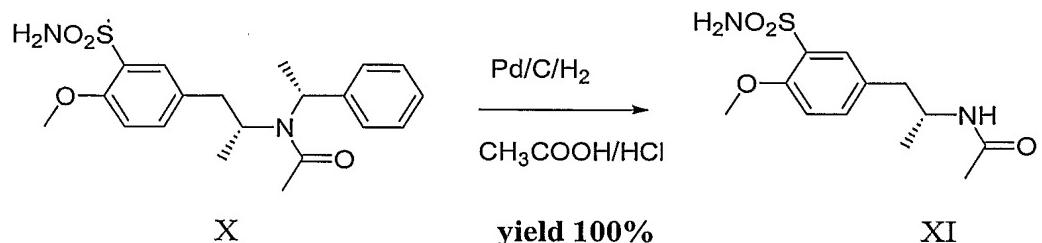
2.3. Chlorosulfonation



The evaporation residue IX from the preceding step, 6690 g (~20.85 mol), is stirred in dichloromethane (13.17 l) and chlorosulfonic acid (13.75 l) is added dropwise at -5 to +2 °C. After 1 hour, the reaction mixture is decomposed in a mixture of ice (65.5 kg) and 25% aqueous solution of ammonia (65.5 l). Product X is extracted with ethylacetate and the yield after evaporation is 8068 g (96.2 %) of intermediate X.

The sulfochloride, resulting from the chlorosulfonation, is preferably not isolated but converted directly to sulfonamide X by decomposition of the reaction mixture in an aqueous solution of ammonia. In this manner of carrying out the reaction tetrahydrofuran as another solvent in the synthesis is avoided. The yield is unusually high for this type of reactions.

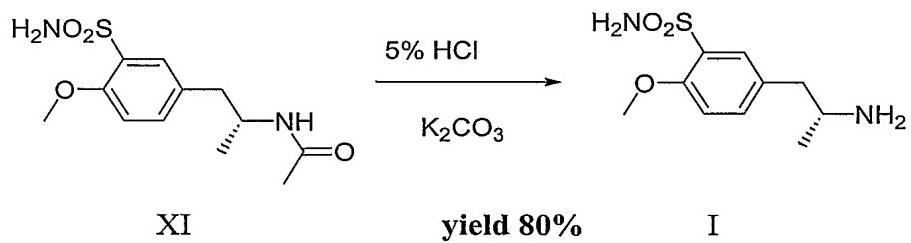
2.4. Hydrogenation on palladium



24.62 g (0.063 mol) of intermediate X is hydrogenated in an autoclave with the catalyst 3% Pd/C with 50% water content (2.5 g) in acetic acid (160 ml) with addition of diluted hydrochloric acid (1:1; 19 ml) at 80 to 85 °C and pressure of 2 MPa for 12 hours. After the reaction mixture is processed, the yield is 22.13 g (~100 %) of intermediate XI.

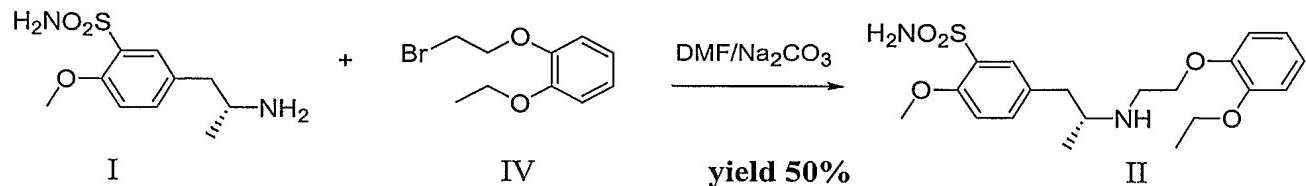
Hydrogenation takes place at 80 to 85°C and pressure of 2 MPa for 15 hours in acetic acid with addition of diluted hydrochloric acid. The catalyst in the amount 1/10 of the weight of the starting substance X is 3% Pd/C with 50% water content, which is significantly cheaper and safer than 10% Pd/C, which very easily burns. Yields are virtually 100%.

2.5. Deacetylation (according to US 4,731,478, 1988)



Intermediate XI (28.2 g; 0.063 mol) is refluxed in 5% aqueous HCl (660 ml) for 18 hours, after concentration product I is precipitated by addition of a saturated solution of potassium carbonate (140 ml) in two fractions (10.4 g + 37.3 g). After re-crystallization from water, the yield was 17.1 g (80 %).

2.6. Tamsulosin



220 g (0.88 mol) of intermediate IV and 84 g (0.79 mol) of sodium carbonate and N,N-dimethylformamide (1500 ml) are added to 208 g (0.85 mol) of intermediate I. The reaction mixture is stirred at 70 °C for 5 hours. Water is added to the reaction mixture and product II is extracted with ethylacetate. The evaporation residue is stirred in ethanol and after sucking off, the yield is 173.9 g (50 %) of crude base II.

The method according to CZ 291802. The yield is, for comparison, also calculated on the crude base. The reaction takes place at 60 to 70 °C for 5 hours and the product is not purified with the demanding column chromatography.

3. Conclusion

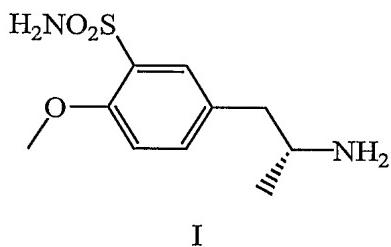
Comparison of total yields is made starting with 4-methoxyphenylacetone VII, although in EP 257787, preparation is described only starting from intermediate III.

A/ The yield of (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzenesulfonamide I without the final condensation to tamsulosin II, i.e. reactions 1.1. through 1.4., is 12.38 %; and our method – reactions 2.1. through 2.5. – yields 38.40 %, i.e. it offers three times higher yield.

B/ If we compare also the last step to the crude base the total yield of the synthesis of tamsulosin according to the patent EP 257787 is 4.63 %, compared with our 19.20 % which is a four times higher yield.

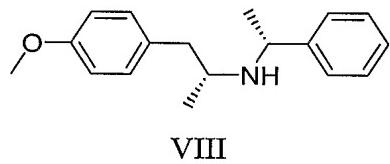
P A T E N T C L A I M S

1. A method of preparation of (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzenesulfonamide of formula I

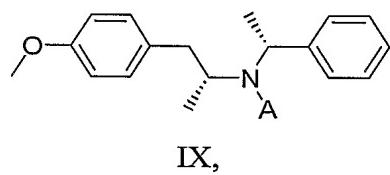


characterized in that

- a. a protecting group is introduced to N-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-[(1R)-1-phenylethyl]amine of formula VIII

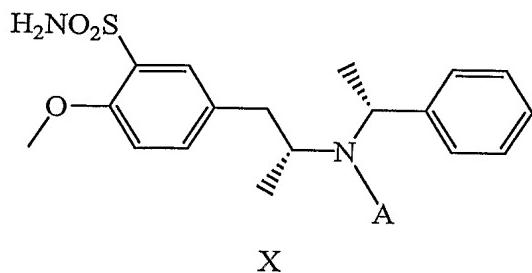


to obtain an amide of formula IX



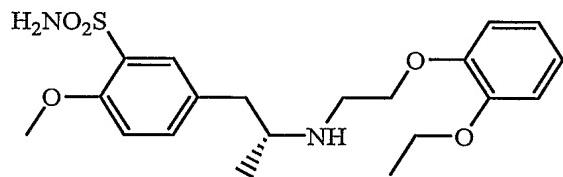
wherein A can be an acyl having 2 to 8 carbons,

- b. whereupon the amide of formula IX is chlorosulfonated and the resulting sulfochloride is converted to a sulfonamide of formula X



wherein A is as defined above,

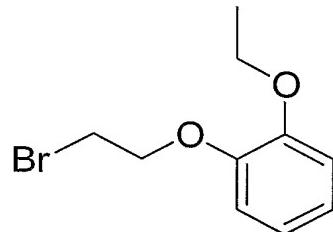
- c. and the sulfonamide of formula X is hydrogenated to obtain the compound of formula I.
2. The method according to claim 1 characterized in that the protecting group A is an acyl, preferably acetyl.
3. The method according to claim 2 characterized in that acetanhydride at 50 to 100 °C is used as the acetylation agent.
4. The method according to claim 1 characterized in that the sulfochloride resulting from chlorosulfonation is not isolated and is directly converted to the sulfonamide with ammonia.
5. The method according to claim 4 characterized in that chlorosulfonation takes place in methylenechloride at -30 to +30 °C.
6. The method according to claim 1 characterized in that hydrogenation is carried out under catalysis with palladium.
7. The method according to claim 6 characterized in that the catalyst is 3% Pd/C with 50% water content at a pressure of 1 to 5 MPa and a temperature of 50 to 100 °C.
8. A method of preparation of (R)-(-)-5-[2-[2-(2-ethoxyphenoxy)ethylamino]propyl]-2-methoxybenzenesulfonamide of formula II



II

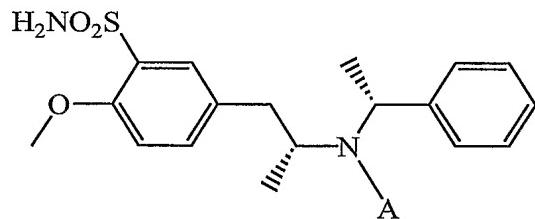
characterized in that the intermediate of formula I produced according to any of the preceding claims is used for the synthesis.

9. The method according to claim 8 characterized in that intermediate I is reacted with a compound of formula IV



IV

10. A sulfonamide of formula X



X

wherein A is as defined in claim 1.

11. The sulfonamide according to claim 10, wherein A is acetyl.

Abstract

Title of Invention: A method of preparation of (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzenesulfonamide

A method of preparation of (R)-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzenesulfonamide of formula I and its use for production tamsulosin. A protective group is introduced to N-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-N-[(1R)-1-phenylethyl]amine and the resulting amide of formula IX is chlorosulfonated and the resulting sulfochloride is converted to a sulfonamide of formula X, from which the compound of formula I is obtained by hydrogenation.